UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 — Nº 45

CONTRIBUTION
à
l'ETUDE du TRAITEMENT
de
l'ARYTHMIE COMPLÈTE
par la
CHLOROQUINE (Nivaquine)

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1963

PAR

DURAND Max

Membres du jury :

MM. MERIEL		*Président*
	BOULARD, CALAZEL, DENARD	*Assesseurs*
	GALINIER	*Suppléant*

IMPRIMERIE R. LOUBET
14, RUE ERNEST-RENAN
TOULOUSE

Contribution à l'Etude du Traitement de l'Arythmie complète par la Chloroquine (Nivaquine)

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . M. LAZORTHES
1er ASSESSEUR . . . . . M. BLANC
2e ASSESSEUR . . . . . M. SOREL
Doyens Honoraires. . . . . MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER
Professeurs honoraires. . . . MM. VALLOIS

Professeurs honoraires (suite) MM. DUCUING, CLERMONT, RIBAUT, NANTA, TAPIE, DELAS, RISER, SOULA

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique Medicale.	MM. MERIEL	Accouchement et obstétrique sociale	MM. PONTONNIER
Clinique Médicale.	GADRAT	Clinique rhumatologique . .	RUFFIE (R.)
Clinique chirurgicale et gynécologique.	FABRE (P.)	Anatomie.	LAZORTHES
Clinique chirurgicale et du Cancer.	GRIMOUD	Anatomie appliquée.	POULHES
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.	VIRENQUE	Anatomie pathologique. . . .	FABRE (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . .	BAZEX	Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale.	ANDRIEU
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.	MOREL	Chimie biologique.	VALDIGUIE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LHEZ	Electro-Radiologie.	MARQUES
Clinique médicale infantile et Puériculture.	SOREL	Embryologie générale	BROUSSY
Clinique médicale de 1re enfance	BARDIER	Histologie.	BIMES
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.	GERAUD	Hydrologie thérapeutique et climatologie.	DARNAUD
Clinique obstétricale.	GUILHEM (P.)	Médecine Légale et du Travail.	PLANQUES
Clinique odonto-stomatologique.	CADENAT (H.)	Médecine Sociale.	BOUNHOURE
Clinique ophtalmologique. .	CALMETTES	Parasitologie.	BOUISSET
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale. . . .	CALVET	Pathologie chirurgicale. . . .	DAMBRIN
Clinique traumatologique des membres.	RIEUNAU	Pathologie générale et Médecine expérimentale. . . .	SENDRAIL
		Physico-Chimie.	AUVERGNAT
		Physiologie.	LAPORTE (Y.)
		Physiologie appliquée et Pharmacologie.	BAISSET
		Physique biologique et médicale.	BUGNARD
		Propédeutique médicale. . . .	LAPORTE (J.)
		Thérapeutique.	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL ET PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie générale et comparée.	MM. COULOUMA	Bactériologie.	Mme ENJALBERT
		Physique médicale.	M. BRU
		Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM. BASTIDE	Médecine générale	MM. MONNIER
Anatomie Pathologique. . . .	BOUISSOU	Oto-Rhino-Laryngologie. . . .	CLAUX
Anesthésiologie	LARENG	Parasitologie.	RUFFIE (J.)
Carcinologie	ESTRADE	Pathologie expérimentale . .	GLEIZES
Histologie et embryologie . .	PLANEL	Physiologie.	MONTASTRUC
Chirurgie générale	GEDEON	Physiologie	BESSOU
Electro-radiologie	PONS	Physique médicale	COMMANAY

AGREGES

Médecine générale	MM. RIBAUT, CALAZEL, RASCOL	Chirurgie générale (suite) .	MM. SARRAZIN
Chirurgie générale	ENJALBERT, FICAT, PASQUIE, SOUQUET	Dermatologie et syphiligraphie	DUPRE
		Hydrologie	DENARD
		Médecine légale	GREZES-RUEFF
		Obstétrique	ESPAGNO
		Pneumo-phtisiologie	DELAUDE

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie.	MM. THOMAS	Pathologie chirurgicale	DIEULAFE
Ophtalmologie.	DEODATI		

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et Cryptogamie .	Mme DULUCQ-MATHOU	Matière Médicale.	MM. VINCENT
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM. BOURBON	Pharmacie chimique et pharmaco-dynamie	CAUJOLLE
Chimie pharmaceutique. . . .	BLANC	Pharmacie galénique.	STANISLAS
		Zoologie	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL ET PROFESSEURS SANS CHAIRE

Pharmacie.	M. COUTURIER	Sciences Naturelles.	Mme CAUJOLLE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie	M. BREUILLAUD	Sciences Physiques.	M. PITET
Toxicologie	BROUSSY (G.)		

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal.	M. ROCHE	Secrétaire	M. BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N° 45

CONTRIBUTION
à
l'ETUDE du TRAITEMENT
de
l'ARYTHMIE COMPLÈTE
par la
CHLOROQUINE (Nivaquine)

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
présentée et soutenue publiquement en Juin 1963
PAR

DURAND Max

Membres du jury :
- MM. MERIEL — *Président*
- BOULARD, CALAZEL, DENARD — *Assesseurs*
- GALINIER — *Suppléant*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0072

A MON PERE
A MA MERE

Je suis heureux de pouvoir vous dédier ce travail, modeste témoignage de ma grande reconnaissance.

A MA FEMME
ET A MON FILS

Avec tout mon amour.

A MES FRERES

Affectueusement.

A TOUS LES MIENS

A notre président de thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MERIEL

Professeur de Clinique médicale
Médecin chef des Hôpitaux
Vice-président de la Société Française de Cardiologie
Chevalier de la Légion d'honneur

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Vous nous avez permi de réaliser ce travail dans votre service.

Vous nous avez fait le très grand honneur de présider notre jury de thèse

Permettez-nous de vous remercier et de vous assurer de notre respectueux attachement.

A notre jury de thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOULARD
Professeur à la Faculté

MONSIEUR LE PROFESSEUR CALAZEL
Professeur agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR DENARD
Professeur agrégé d'hydrologie

MONSIEUR LE DOCTEUR F. GALINIER
Chargé de cours à la Faculté
Assistant des Hôpitaux

Nous les remerçions d'avoir accepté de siéger à ce jury et les prions de croire à toute notre reconnaissance et à notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-P. BOUNHOURE

Assistant des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous confier ce travail et qui a facilité notre tâche dans sa réalisation. Avec toute notre sympathie et tous nos remerciements

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. MIJOULE

Votre exemple éveilla en nous la vocation médicale.

Nous sommes heureux de pouvoir vous exprimer ici notre gratitude pour l'amitié que vous avez toujours manifestée à notre égard.

A TOUS NOS AMIS

RÉDUCTION
DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE
PAR LA CHLOROQUINE

I. — INTRODUCTION.

II. — DANGERS DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE.
- — Arguments expérimentaux.
- — Arguments cliniques.
- — Indications et contre-indications de la réduction.

III. — LE TRAITEMENT QUINIDIQUE.
- — Conduite générale du traitement.
- — Résultats.
- — Incidents et accidents.

IV. — LA CHLOROQUINE.
- — Généralités.
- — Expérimentation animale en cardiologie.
- — Expérimentation clinique.

V. — NOS OBSERVATIONS.

VI. — CONCLUSION.

INTRODUCTION

L'Arythmie complète par fibrillation auriculaire apparaît à la lecture de nombreuses statistiques comme le trouble du rythme le plus fréquemment rencontré en pratique médicale.

Sa gravité quelquefois discutée est actuellement reconnue par les diverses écoles cardiologiques. Les perturbations hémodynamiques qu'elle entraîne, les complications qui grèvent son évolution sont aujourd'hui bien précisées dans les principales études physiopathologiques qu'elle a inspirées.

Depuis les premières études de WENCKEBACH (36-37) et de FREY (18-19), l'action des sels de Quinidine, a donné lieu à de nombreuses controverses. Ce trouble du rythme, d'évolution capricieuse, quelquefois bien toléré, souvent troublé de complications dramatiques, présente pour corser le problème, un traitement entaché d'accidents sévères, inhérents à la therapeutique.

Après les premiers travaux de LEWIS et MACKENZIE (30) l'enthousiasme des cardiologues pour les réductions de la fibrillation auriculaire fut tempéré par des accidents de régularisation aussi dramatiques qu'imprévisibles.

L'apparition des Anticoagulants, une meilleure sélection et surveillance régulière des malades n'ont pas encore exclu tous les déboires encourus dans la therapeutique de ce trouble du rythme.

Aussi délaissant de propos délibéré toute étude pathogénique quant à l'essence du déréglement rythmique, il nous a paru intéressant d'envisager les effets d'un Antipaludéen de synthèse, dans la réduction de la Fibrillation Auriculaire.

INCONVENIENTS ET DANGERS DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DE LA REDUCTION

Il nous paraît indispensable avant d'aborder l'effet de la Nivaquine dans le traitement de l'Arythmie complète de poser le problème de la justification de la réduction de ce trouble du rythme.

A la lecture de biens des travaux classiques, on peut constater que la gravité de la fribillation auriculaire a été bien souvent minimisée.

Nous allons donc tenter de résumer très brièvement les divers arguments expérimentaux et cliniques objectivant le rôle nocif de l'arythmie complète.

ARGUMENTS EXPERIMENTAUX.

Chez l'animal, la création de la fibrillation auriculaire détermine par comparaison avec un rythme sinusal de même fréquence, les modifications suivantes :

— Une réduction du débit cardiaque atteignant 40% (EYSTER et SWARTHOUT) [17].

— Une chute du débit coronarien et de la pression artérielle systémique (WEGRIA) [35].

— Un ralentissement de la vitesse circulatoire [28].

— Une insuffisance tricuspidienne pour LITTLE affirmé par des enregistrements de pression auriculaire droite à thorax ouvert.

Chez l'homme diverses perturbations hémodynamiques ont été précisées :

— Allongement du temps de circulation bras langue (PHILLIPS - LENEGRE) [32].

— Un abaissement du débit cardiaque.

— Une élévation des pressions artérielles pulmonaires, avec désaturation artérielle périphérique (BROUSSET - BRICAUD) [12].

— Des modifications ventilatoires dues à une augmentation de l'air résiduel et de la fréquence ventilatoire.

— MULLER et SHILLINFORD défendent la conception d'une insuffisance tricuspidiennne apparue sur les courbes de pression auriculaire droite.

ARGUMENTS CLINIQUES.

La bonne tolérance fonctionnelle de certaines arythmies complètes est indiscutable, et il ne saurait être question d'affirmer que tous les malades atteints de F. A. aient une très mauvaise tolérance.

Il faut toutefois souligner que trois éléments influent essentiellement sur le tableau clinique de la F. A.; nous voulons parler du mode de vie du malade, de la fréquence venticulaire, de la cardiopathie causale.

L'activité physique du malade paraît un des facteurs déterminants dans la tolérance.

Un malade âgé ou menant une vie sédentaire libéré des activités physiques et ne présentant pas une forte asystolie ne se plaint en général que rarement de troubles fonctionnels. Par contre, dans les F. A. de l'adulte jeune, soumis à une activité notable, de nombreux troubles fonctionnels sont signalés à l'interrogatoire. La dyspnée d'effort, les palpitations et l'asthénie sont retrouvés par BROUSTET [12] chez plus de 50% de ses malades.

Plus intéressantes et plus rares sont des manifestations fonctionnelles majeures illustrant le trouble hé-

modynamique qu'entraîne la F. A. : il s'agit de syncopes ou d'accidents d'ischémie cérébrale, de crises angineuses typiques survenant lors de l'installation du trouble du rythme.

Ces troubles fonctionnels ne s o n t pas exclusivement liés à la cardiopathie causale. Survenant au cours de F. A. « IDIOPATHIQUES », ce terme ne masquant que notre ignorance, ils sont donc inhérents au trouble du rythme.

Il faut toutefois noter que la majorié de ces signes fonctionnels observés au cours de la F. A. « en soi » appartiennent avant tout à des f o r m e s de tachyarythmie où la fréquence ventriculaire élévée vient traduire un certain degré de déchéance myocardique. On ne saurait en faire de manière formelle des impératifs à la réduction du trouble rythmique, le seul traitement digitalique amenant rapidement la rétrocession d e s malaises.

En fait, dans les formes primitives l'A. C. déclenche lors de son installation une insuffisance cardiaque qui la suit fidèlement dans ses récidives pour disparaître avec elle.

BROUSTET, [12] qui s'inscrit comme un farouche partisan de la réduction de l'A. C. souligne la fréquence de la cardiomégalie liée indiscutablement à la fribillation puisqu'elle disparaît avec le trouble du rythme.

Enfin, il apparaît clairement que des anomalies de la repolarisation ventriculaire (aplatissement de l'onde T, sous dénivélation du segment ST) sont si l'on peut écarter un effet digitalique ou une artériosclorose coronarienne à mettre sur le compte de la fribillation.

Mais cette longue énumération soulignant la mauvaise tolérance du trouble rythmique ne clot pas la liste de ses inconvénients.

A côté du risque d'asystolie dans un délai plus ou moins long, le danger d'embolies périphériques apparaît beaucoup plus redoutable par sa soudaineté et par ses conséquences.

Ces embolies dues à une thrombose intra-auriculaire gauche sont avant tout fréquentes dans la sténose mitrale, plus rare dans les F. A. artérielles.

GONIN [22] dans une récente étude statistique et comparative entre des F. A. traitées ou non, souligne bien, et c'est un argument primordial, que les embolies sont beaucoup plus fréquentes dans l'évolution spontanée de l'A. C. que lors de la régularisation.

Aussi peut-on dire qu'une embolie de régularisation chez un malade bien préparé par les anticoagulants à moins de chance de se produire que les migrations de thrombus chez un malade vierge de tout traitement quinidinique.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DE LA REDUCTION.

Pour conclure on peut donc admettre que les éléments déterminants à la tentative de réduction d'une A. C. sont, d'après ses partisants :

— La mauvaise tolérance si le malade mène une vie active;

— Les risques d'asystolie;

— Les embolies dues à une thrombose intracardiaque.

Ces éléments doivent être mis en balance avec les risques, et ils sont nombreux, de toute tentative de réduction.

Aussi allons-nous envisager les contre-indications.

Il est classique d'écarter de toute tentative de réduction :

— Les malades âgés de plus de 65 ans;

— Les malades atteints de cardiopathie évolutive sur le plant inflammatoire;

— Les sténoses mitrales avant la commissurotomie;

— Les insuffisances cardiaques avec cardiomégalie;

— Les F. A. de l'infractus du myocarde;

— Les troubles de la conduction (bloc de branche).

Nous considérons comme une contre-indication relative les F. A installées depuis plusieurs années avec une tolérance fonctionnelle satisfaisante.

LA REDUCTION DE L'ARYTHMIE COMPLETE PAR LES SELS DE QUINIDINE RESULTATS, INCIDENTS ET DANGERS DU TRAITEMENT.

A l'heure actuelle, il apparaît donc acquis que la F. A. qu'elle soit idiopathique ou non réalise par son existence même un danger non négligeable pour le malade.

Depuis les travaux de WENKEBACH [36-37] et de FREY [18-19], la quinidine est devenue le médicament de base dans le traitement de l'A.C.

GENERALITES :

La quinidine est utilisée sous forme de sulfate comprimés dosés à 0,20 grammes) et de chlorhydrate de dihydroquinidine (comprimés dosés à 0,15 grammes).

Les deux sels ont été utilisés successivement, le chlorhydrate qui paraît plus actif et mieux toléré est le plus employé de nos jours.

CONDUITE GENERALE DU TRAITEMENT.

Le schéma therapeutique qui est le plus couramment utilisé est le suivant :

— Un comprimé test le premier jour;

— Le deuxième jour, 0,60 grammes de dihydroquinidine ou 0,80 grammes de sulfate de quinidine en quatre prises;

— On augmente les doses tous les deux jours de

deux comprimés jusqu'à une dose maxima de 3 grammes de dihydroquinidine et de 2,40 grammes de sulfate.

Pendant ce traitement, le repos absolu au lit et un contrôle E.C.G. quotidien s'imposent. (P. MAURICE et COL) [3].

Toute cure quinidinique est précédée d'une digitalisation préalable ayant pour but de réduire une insuffisance cardiaque éventuelle et de ralentir la fréquence ventriculaire. Ce traitement doit ramener le rythme cardiaque aux environs de soixante-quinze pulsations par minute.

La dose de quinidine nécessaire pour rétablir le rythme sinusal est maintenue quarante-huit heures puis diminuée progressivement jusqu'à la dose de 4 à 6 comprimés de sels de quinidine.

Cette thérapeutique étant ainsi établie qu'est-on en droit d'en attendre ?

RESULTATS.

Dans l'immédiat :

— 60,2 % de succès (P. MAURICE et COL) [31];
— 74 % de succès (P. BROUSTET) [12];
— 55 % de succès (C.-J. BURWELL et COL) [15].

Les résultats lointains c'est-à-dire ceux qui mettent en évidence le maintien de la réduction sont difficiles à préciser. La négligence de beaucoup de malades qui abandonnent leur cure d'entretien fausse toutes les statistiques.

Au douzième mois P. MAURICE constate que le rythme sinusal persiste chez 40,5 % des malades qui avaient vu leur F. A. réduite. Pour BROUSTET ce pourcentage paraît inférieur.

Le pourcentage des résultats favorables est donc loin d'être satisfaisant; on constate, en effet, que même

dans l'immédiat la réduction n'est obtenue que dans 60 % des cas environ.

Outre ces échecs la cure quinidique comporte de graves inconvénients de par les incidents et les accidents graves qu'elle peut entraîner, tant et si bien que certains auteurs déclarent qu'il ne faut entreprendre qu'avec la plus extême prudence la réduction de la fibrillation auriculaire par la quinidine.

INCIDENTS.

Ce sont des ennuis mineurs tout d'abord : bourdonnements d'oreilles, hypoacousie, céphalées, légers troubles visuels, nausées, diarrhée, et à un degré de plus, des vomissements, une diplopie, certaines éruptions de type maculo-papuleux (C.-F. FRIEDBERG) [20].

Plus rarement, le malade accuse une gêne respiratoire et une certaine tendance lipotymique.

Tous ces troubles disparaissent dès cessation du traitement.

A côté de ces incidents mineurs, il existe des accidents qui posent un problème grave et qui poussent beaucoup de cardiologues à faire une sélection sévère chez leurs fibrillants et à écarter nombre d'entre eux de la cure quinidinique.

ACCIDENTS.

Nous citerons les embolies de régularisation, les syncopes, l'arrêt cardiaque.

Nous parlerons peu des embolies de régularisation. On les observait dans 60 % des cas au cours des réductions de l'A. C. d'origine mitrale. Ce danger d'embols est présent chaque fois que l'on tentera une réduction d'une F. A. et ne peut donc être imputé à la quinidine. Actuellement le traitement anticoagulant ramène le pourcen-

tage des embols de régularisation entre 6,4 % et 0,6 % (P. MAURICE et COL) [31].

Le véritable problème posé par le traitement quinidinique réside en réalité dans les cas de syncopes et de mort subite observées. Nous laisseront bien sûr de côté les morts subites imputables à une embolie massive qui ne sont pas le résultat de la toxicité de la drogue.

Ces accidents semblent dus à l'action dépressive de la quinidine sur le muscle cardiaque et sur l'appareil de conduction. La quinidine peut entraîner des troubles de la conduction intraventriculaire avec allongement de l'espace Q. T. Pour GOLD [21], l'action toxique sur le cœur de la drogue se caractérise par « la prolongation de la conduction auriculo-ventriculaire, avec degrés variables de blocage du cœur, bloc intraventriculaire, contractions prématurées, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, diminution de la force de contraction du cœur avec insuffisance cardiaque ».

Les cas de mort subite observés au cours de la thérapeutique pourraient donc être dus à un arrêt cardiaque brutal, résultant de l'inhibition des nœuds sinusaux et de TAWARA ou à une fibrillation ventriculaire. Le pourcentage des accidents est difficile à préciser car la plupart des statistiques portant sur les décès observés font intervenir les décès par embolie. Cependant, il semble que ce pourcentage, variable suivant les auteurs, se situe entre 0 et 4 %. La dose de quinidine utilisée au moment du décès est très inconstante. P. MAURICE [31], dans sa statistique, fait remarquer le rôle néfaste de l'insuffisance cardiaque coexistant avec la fibrillation auriculaire.

L'administration d'ephédrine semble préserver le malade de cet accident. Le contrôle E.C.G. impose un arrêt du traitement dès que l'on constate un allongement de l'axe Q R S atteignant 20/100 de seconde.

LA CHLOROQUINE
ETUDE GENERALE

GENERALITES - DEFINITION.

La chloroquine est la diéthyl amino 4' - méthyl 1' - buthyl amino 4 - chloro 7 quinoleine.

Elle entre dans le cadre des antipaludiques de synthèse qui se divisent en cinq groupes principaux :

— Les huit aminoquinoleines (praequine, rhodoquine, rhodopraequine en France);
— Les dérivés de l'acridine (quinacrine);
— Un composé bignanidique (dignanyl);
— Une diamino-pyrimidine (malocide);
— Les quatre aminoquinoleines (santoquine, oxychloro-quinoleine, flavoquine et nivaquine).

La nivaquine est le sulfate de chloroquine. Nous l'avons utilisé sous forme de comprimés dosés à 0,10 gr.

Il existe d'autres sels, en particulier :

— Le diphosphate, utilisé en cardiologie par ARORA [6], BURRELL et MARTINEZ [14], DEL ZAR [39], YU KUO JUEI [38];
— Le chlorydrate et un dérivé, l'hydroxychloroquine; ils ont été plus rarement expérimentés en cardiologie.

Tous ces produits ont été largement utilisés en thérapeutique dans le traitement du paludisme, de certains parasitoses intestinales (lambliase, amibiase), plus récemment en dermatologie (lupus erythémateux) et en rhumatologie (polyarthrite chronique évolutive).

TOXICITE EXPERIMENTALE.

Les doses 50 % mortelles sont, pour la souris :
— Par voie veineuse ..... 50 mgr./kg.;
— Par voie sous-cutanée .. 200 mgr./kg.;
— Par voie buccale ..... 500 mgr./kg.;

ABSORPTION, EXCRETION, DISTRIBUTION DANS LES TISSUS, METABOLISME.

— La chloroquine est très rapidement et presque complètement absorbée [29].

— Le produit se concentre principalement dans les cellules nuclées (foie, rate, reins, poumons).

La concentration dans ces organes est de 200 à 500 fois supérieure à la concentration dans le plasma.

— Le métabolisme a lieu dans l'organisme et une faible quantité de la drogue est retrouvée dans les déjections, 10 à 20 % du médicament étant éliminés dans les urines. La localisation du médicament dans les organes et son faible pourcentage d'élimination exigent l'administration d'une dose initiale importante si l'on désire obtenir un certain taux de concentration dans le plasma.

— Après ingestion d'une dose unique de 0,30 gr., la concentration sanguine maxima est atteinte six heures après (0,3 à 0,5 mgr. par litre). On constate ensuite une diminution lente du taux de la drogue et sa disparition quarante-huit heures après l'ingestion.

— Après absorption de 0,30 gr. par jour pendant six jours, le taux de concentration sanguine atteint son niveau maximum le septième jour (0,6 mgr. par litre), soit le lendemain de la dernière prise; puis la concentration baisse rapidement et tombe à zéro à la fin du huitième jour.

— L'élimination urinaire est faible et lente; on trouve encore des traces de la drogue dans les urines neuf jours après la cessation du traitement.

TOXICITE ET TOLERANCE.

Nous avons vu, en parlant de sa toxicité expérimentale que la chloroquine était un produit peu toxique.

L'utilisation thérapeutique à des doses ne dépassant pas 0,60 gr. par vingt-quatre heures dans le traitement du paludisme ou des collagénoses n'a pas donné lieu à la survenue d'accidents toxiques importants.

Or, en cardiologie, les doses utilisées atteignent le plus souvent 1,20 gr. par vingt-quatre heures et il semble bien que c'est au voisinage de ce taux que l'on rencontre des signes d'intoxications graves, dus à l'action cardiovasculaire de la drogue.

Nous parlerons de ces signes dans notre conclusion, après avoir traité le problème de l'utilisation de la chloroquine en cardiologie.

Pour l'instant, nous allons simplement citer les accidents observés à des doses inférieures ou égales à 0,60 grammes par vingt-quatre heures. Ils ont été très souvent décrits par de nombreux auteurs qui utilisaient la drogue en thérapeutique antimalarique.

Ces réactions s'observent dans 23 % des cas environ [23]. Ce sont avant tout des accidents d'intolérance; ils sont absolument imprévisibles, car il semble exister une susceptibilité très variable suivant les individus.

— Les troubles digestifs sont les plus fréquents. Ils se présentent sous forme d'anorexie, de nausées, de vomissements ou de diarrhée. Les malades se plaignent rarement de gastralgie.
— On observe souvent des manifestations cutanées, du prurit généralisé ou palmo-plantaire a été accusé fréquemment, ainsi que des éruptions de type lichénoïde ou urticarien.
— L'insomnie est fréquente. Un certain état d'irritabilité est parfois observé.
— Il existe des manifestations oculaires. Ce sont des paralysies de l'accomodation avec céphalée

tenace. Ces troubles paraissent dus à une atteinte des processus ciliaires. Au cours de traitements prolongés, on a pu observer l'apparition d'opacifications cornéennes révélées par une vision trouble ou la perception de halos colorés. Les opacités regressent à l'arrêt du traitement, ne laissant aucun trouble de la vision.

— Une rétinopathie irréversible caractérisée au fond d'œil par des lésions maculaires et un retrécissement des vaisseaux a été décrite [27].

EXPERIMENTATION ANIMALE

Les premières études expérimentales sur l'action cardiaque de la chloroquine datent de 1954.

BURNO - BURSTEIN et DIPALMA [13] testèrent l'activité antifibrillatoire et la toxicité cardiaque aiguë de plusieurs drogues. dont la chloroquine, en les comparant à l'action du sulfate de quinidine et de procaïne-amide.

Ces drogues sont utilisées chez le chat dont le cœur a été entraîné électriquement en fibrillation.

— 2 mgr. par kg. de chloroquine injectés par voie intraveineuse élèvent le seuil électrique de fibrillation de 349 %;

— 10 mgr. par kg. de procaïne-amide n'élèvent ce seuil que de 151 %;

— 5 mgr par kg. de quinidine augmentent ce seuil de 88 % seulement .

L'arrêt cardiaque était obtenu avec :

— 23 mgr./kg. de chloroquine;

— 29 mgr./kg. de quinidine;

— 137 mgr./kg. de procaïne-amide.

La chloroquine se révélait donc être la plus efficace, mais aussi la plus toxique.

A la même époque, HESS [24] montre que la chloroquine diminue l'excitabilité et la conductibilité du muscle papillaire du chat.

C'est en 1954 également que ARORA [5] **et ses collaborateurs** commencent leurs publications sur l'action cardiaque de la chloroquine.

Il montre tout d'abord que la drogue possède une action antiveratrinique dix fois plus forte que celle de la quinidine.

ARORA - SHARMA - MADAM [6] expérimentent l'action de la chloroquine sur la période réfractaire d'oreillettes isolées de lapin, puis in vivo sur la fibrillation auriculaire induite, chez le chien, par l'acétylcholine, chez le chat électriquement; ils étudient enfin l'action de la drogue sur l'E.C.G. du chat.

La quinidine est utilisée comme référence dans chaque cas.

— La chloroquine se montra une fois et demi plus active que la quinidine pour allonger la période réfractaire des oreillettes isolées du lapin.
— Chez le chien, 0,5 mgr. par kg. de chloroquine étaient aussi actifs que 2,5 mgr. par kg. de quinidine.
— Chez le chat, 1,5 mgr. par kg de chloroquine avaient une activité équivalente à celle de 5 mgr. par kg. de quinidine.

Chloroquine et quinidine entraînent chez le chat un allongement du temps de conduction et de la période réfractaire.

L'expérience animale montrant la parfaite tolérance du produit, les auteurs estiment que le produit peut être essayé en clinique humaine.

En 1956, HESS et HAUGAARD [25] montrent que la chloroquine n'a pas d'effet sur le métabolisme hydrocarboné du muscle cardiaque.

ARMITAGE - BORN et CUNNING [3-4] essayent d'expliquer l'action de la chloroquine sur le muscle cardiaque. Ils provoquent électriquement une fibrillation sur des cœurs isolés de lapin. Malgré l'arrêt du courant électrique, la fibrillation persiste si l'on diminue la teneur en sodium du liquide de perfusion. Cette fibrillation n'est stoppée ni par l'ésérine, ni par l'atro-

pine, mais est arrêtée en quatre minutes par la chloroquine.

ARMITAGE [2] montre que la baisse de potassium de la solution de Locke faisait disparaître l'action dépressive de la chloroquine sur les oreillettes isolées du lapin.

HESS et SCHMIDT [26], en 1959, étudient l'action de la chloroquine sur la fibrillation du cœur d'un chien anesthésié à thorax ouvert.

L'injection intraveineuse de 0,2 à 1,5 mgr. par kg. de chloroquine provoque la disparition instantanée d'une fibrillation auriculaire expérimentale.

AGARWAL [1], en 1960, montra qu'une faible concentration en sodium du liquide de perfusion inverse l'effet de la chloroquine.

Tous ces travaux, s'ils n'ont pas réussi à expliquer le mécanisme d'action de la chloroquine, ont cependant montré que la drogue pouvait être utilisée sans risques majeurs en thérapeutique humaine, en vue de traiter certains troubles du rythme cardiaque, et en particulier la fibrillation auriculaire.

EXPERIMENTATION CLINIQUE

C'est en 1956 que SANGHVI [34] expérimenta le premier chez l'homme l'action antifibrillatoire de la chloroquine, à la suite des travaux effectués par ARORA.

SANGHVI utilisa la voie intraveineuse. Il prépare une solution de 30 mgr. de chloroquine base par cm3 qu'il injecte, non dilué, à vitesse tres lente (2 cc à 1 cc par minute). La dose maxima injectée est de 10 mgr. par kg. de poids environ. Le contrôle E.C.G. est permanent.

L'expérience de SANGHVI se limite à trois cas.

Disons-le tout de suite : ce sont trois échecs, dus au mode d'adminisration qui introduit t r o p rapidement la drogue dans l'organisme et produit, de ce fait, des effets toxiques brutaux.

Au point de vue cardiaque, il transforma, dans un premier cas, une fibrillation en flutter, puis observa des extrasystoles ventriculaires et une tachycardie ventriculaire, après injection de 400 mgr.

Dans le deuxième cas, il signale l'apparition d'un flutter, d'extrasystoles ventriculaires, d'une tachycardie paroxistique avec baisse tensionnelle (450 mgr. furent injectés).

D a n s le troisième cas, il décrit l'apparition d'un flutter avec bloc A. V., puis d'une tachycardie ventriculaire et d'une fibrillation (300 mgr. injectés).

Au point de vue général, SANGHVI nota une toxicité violente avec vomissements, vertiges, sueurs, et, dans le troisième cas, des convulsions, des accès de cya-

nose et une apnée qui céda à l'oxygénothérapie procaïne-amide et quinidine.

SANGHVI jugeant la drogue trop toxique et inefficace abandonna ses recherches.

D'après BELLET [8], SANABRIA [33] aurait, dès 1955, expérimenté la chloroquine en cardiologie.

Huit fibrillations auriculaires sur quinze traitées par cette drogue auraient été réduites.

BURREL et MARTINEZ [14] publient en 1958 une étude sur le traitement de soixante-treize arythmies par la chloroquine.

Ils traitèrent au total quarante-deux cas de fibrillation auriculaire :

31 par la chloroquine;

11 par l'hydroxychloroquine.

L'administration est orale, la dose de 1 gr. par jour en augmentant de 0,25 gr. tous les trois jours jusqu'à la réduction de l'arythmie ou l'apparition de signes toxiques gastro-intestinaux.

Dix-huit résultats favorables furent obtenus par la chloroquine;

Cinq par l'hydroxychloroquine, ce qui donne, en pourcentage, 55 % de succès.

Les fibrillations n'ayant pas été réduites par la chloroquine (dix-neuf cas) furent traitées par la quinidine, avec succès dans un seul cas.

Les doses d'entretien varient entre 0,25 et 1 gr. par jour. Les malades, revus un an après, ne présentent aucun trouble et restent en rythme sinusal.

Les signes toxiques observés sont gastro-intestinaux et visuels. Une psychose aiguë est apparue chez une femme de 70 ans; elle a disparu soixante-douze heures après l'arrêt de la drogue. Les auteurs décrivent aussi

un cas de mort subite, probablement par embolie pulmonaire, sans pouvoir éliminer un bloc cardiaque complet.

HSI-MOU C et CH'I-LIN C [16] publient en 1959 le résultat du traitement de treize cas d'aryhmie cardiaque par la chloroquine. Trois fibrillations auriculaires furent traitées :

Premier cas : Le rythme sinusal est obtenu le cinquième jour, après une dose totale de 4,2 gr.

Deuxième cas : Le rythme sinusal est obtenu le deuxième jour après une dose totale de 1,4 gr.

Troisième cas : Vertiges, nausées, vomissements obligent d'interrompre la thérapeutique.

Ils utilisent le sulfate de chloroquine avec une posologie d'attaque de 0,6 à 1 gr. per os qu'ils augmentent de 0,2 gr. tous les trois jours, jusqu'à obtention du ryhme sinusal ou apparition de signes d'intolérance.

YU KUO-JUEI, HUANG MING-SIN et HSU CHIA-YU [38] utilisent la chloroquine chez vingt-trois malades atteints de divers troubles du rythme. Parmi eux, se trouvent quinze fibrillations auriculaires.

Ils utilisent deux méthodes d'administration, toutes les deux se faisant par voie orale.

Première méthode :
— Premier jour : 0,15 gr. × 5 prises, soit 0,75 gr.;
— Deuxième jour : 0,375 gr. à 0,5 gr. × 5 prises, soit 1,7 à 2,5 gr.;
— Troisième jour : 0,5 gr. × 5 prises, soit 2,5 gr.;
— Quatrième jour : 0,5 gr. × 5 prises, soit 2,5 gr.

Si le rythme sinusal n'est pas obtenu avec ce traitement de 4 jours, les auteurs considèrent le résultat comme un échec.

Deuxième méthode :
— 0,15 gr 4 fois par jour (0,60 gr) pendant 2 à 7 jours.

Les auteurs traitèrent ainsi 15 cas de F.A. 10 succès furent enregistrés, après une dose totale variant entre 1 et 4,35 gr. Un malade eut sa fibrillation transformée en flutter. La plupart des malades présentèrent des signes d'intolérance (nausées, vomissements, vertiges) dès que la dose quotidienne atteignait 2,5 gr.

9 des F.A. réduites étaient récentes, la dixième datait de 3 ans. Les 5 échecs correspondent à des F.A. anciennes.

DEL ZAR L & Collaborateurs [39] utilisent en 1960 la chloroquine comme médication antiarythmique. 9 cas de fibrillation auriculaire sont traités par la drogue. La posologie est de 4 comprimés par jour au départ puis augmentée d'un comprimé tous les 3 à 4 jours.

Les auteurs n'obtiennent aucun retour au rythme sinusal. Ils observent par contre une intolérance digestive à la drogue dans 7 cas, et une dermatite dans 1 cas.

La posologie insuffisante semble expliquer l'absence de résultat favorable.

EN 1961 BELLET [8] fait une mise au point sur le traitement des arythmies cardiaques par la chloroquine. Il ne publie pas en détail ses observations, dans le document que nous avons pu avoir en notre possession.

Il utilisa dans ses essais, la posologie de 1 gr par jour, qu'il augmente de 0,25 gr tous les 3 jours jusqu'à réduction de l'arythmie ou apparition d'effets toxiques. La dose d'entretien est de 0,25 à 1 gr par jour.

BELLET reconnait l'efficacité de la chloroquine dans le traitement des troubles du rythme. Elle se révèle moins toxique et mieux tolérée que la quinidine. Ses indications sont semblables à celles de cette dernière, cependant la quinidine lui semble supérieure dans le traitement et la prévention des rythmes ectopiques.

En 1962, enfin, H. MOINS et BASSET [7] publient le résultat du traitement de 12 malades en arythmie complète par la chloroquine.

Les doses d'attaque varient entre 0,30 gr. et 0,90 gr. par jour. Les jours suivants, les doses sont adaptées au comportement du malade et varient entre 0,10 et 1,20 gr. par jour.

Huit malades furent ramenés au rythme sinusal.

Quatre échecs, dont un décès par O.A.P. chez un malade présentant une grave insuffisance cardiaque non compensée, aggravée par le traitement semble-t-il.

Les doses totales nécessaires pour obtenir la réduction varient de 0,90 gr. à 1,80 gr.

La dose d'entretien de 0,10 à 0,30 gr.

Des signes d'intolérance digestive sont observés chez 6 malades. Deux cas de troubles psychiques à type d'agitation, mais un des malades venait d'un hôpital psychiatrique. Un des malades présenta une baisse de la vision.

Les 3 échecs enregistrés furent traités par la quinidine avec succès dans un seul cas.

NOS OBSERVATIONS

PRELIMINAIRES

Nos observations proviennent, les 10 premières des archives du service de M. le professeur MERIEL; les 3 dernières nous ont été communiquées par M. le docteur BOUNHOURE.

Dans un but de simplification, nous n'allons pas énumérer les différents traitements administrés à nos malades pendant leur hospitalisation.

Nous signalons une fois pour toutes que les malades :

1. Ont été mis sous anticoagulant avant et pendant la tentative de réduction;
2. Ont eu un rythme cardiaque ralenti et leur insuffisance cardiaque traitée par une cure digitalique préalable;
3. Ont reçu un traitement annexe selon la cardiopathie causale;
4. Ont été suivis quotidiennement, tant au point de vue clinique, biologique (taux de prothrombine, etc) qu'électrocardiographique.

Au sujet du traitement nivaquinique proprement dit, nous avons utilisé les comprimés dosés à 0,10 gr. et nous avons adopté le schéma thérapeutique suivant :

— Un comprimé-test le premier jour;

— Deux comprimés le lendemain et nous augmentons de deux comprimés par jour jusqu'à une dose quotidienne de 10 à 12 comprimés.

Il est bien évident que, selon la plus ou moins bonne tolérance du produit, nous avons soit ralenti, soit accéléré la progression posologique. Dans un cas (n° 9), nous avons atteint la dose quotidienne de 1,4 gr.

Si le rythme sinusal est rétabli, nous diminuons la posologie de 2 comprimés tous les trois jours pour arriver à 4 ou 3 comprimés qui constituent la dose d'entretien.

Aucune sélection n'a été opérée chez les malades traités.

OBSERVATION N° 1

Mme H... (Nathalie), 32 ans.

On note, dans les antécédents, une crise polyarticulaire de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 16 ans. Au cours des deux grossesses présentées par la malade, survenue d'épisodes dyspnéique qui l'ont amené à consulter, dans la période précédant le deuxième accouchement.

Le 15 janvier 1962, elle entre en Chirurgie-Sud pour y subir une commissurotomie mitrale.

Hospitalisée le 24 mars 1962.

L'examen E.C.G. montre :
— Une arythmie complète par fibrillation auriculaire
— Un bloc droit incomplet;
— Des signes d'imprégnation digitalique;
— Un axe QRS à + 30°.

Le traitement débute le 31 mars.

L'E.C.G. du 10 avril montre un rythme sinusal :
— Un bloc droit incomplet;
— Un aplatissement de T dans toutes les précordiales et en D1 et VL.

Revient en consultation le 17 juillet 1962.

L'E.C.G. montre un rythme sinusal, la disparition du bloc de branche droite, une repositivation des ondes T.

La malade est revue le 8 octobre 1962. Son E.C.G. est identique à celui du 17 juillet.

Réduction en 10 jours.
La dose totale est de 6,4 gr.
Disparition du bloc incomplet de branche droite.
Maintien du rythme sinusal 6 mois après.

OBSERVATION N° 2

M. T... (Frédéric), 30 ans.

Le malade a présenté deux crises polyarticulaires de rhumatisme articulaire aigu, en 1956 et 1960.

Le 31 décembre 1962, apparition d'une tachyarythmie.

L'E.C.G. pratiqué révèle un flutter 3/1.

Entre dans le service le 17 janvier 1963.

Le flutter est transformé en arythmie complète par fibrillation auriculaire après une cure intensive de digitaline. Le rythme ventriculaire est de 70 pulsations à la minute.

Le traitement par la nivaquine débute le 20 février.

Le 3 mars apparaissent des signes d'intoxication importants : vision colorée, cauchemars, vomissements, prostration.

Ces troubles cessent le 4 mars au matin, après arrêt du traitement. L'E.C.G. pratiqué ce même jour montre :

— Un retour au rythme sinusal;
— Des troubles diffus de la repolarition avec une sous-dénivellation du segment ST en D1, D2, VL, VF;
— TD3 et TVF sont isoélectriques;
— T est isoélectrique dans toutes les précordiales;
— P R = 20/100e de seconde.

Le 12 mars, l'électrocardiogramme montre un rythme sinusal régulier; les troubles de repolarisation ont tendance à se corriger, mais on note encore un aplatissement des ondes T, surtout en D2, D3 et VF.

Réduction en 12 jours.
Dose totale reçue = 8,7 gr.
Signes d'intoxication la veille de la réduction.

Observation N° 3

Mme C... (Suzanne), 37 ans.

Malade ayant présenté une crise de rhumatisme articulaire aigu et une chorée dans son enfance.

En 1958 survient une grossesse mal supportée avec dyspnée très importante et œdéme malléolaire.

Elle entre fin 1958 en chirurgie sud où une commisurotomie mitrale est pratiquée.

En 1960 apparition de crises de tachyarythmie entraînant une dyspnée d'effort et des palpitations. L'arythmie est réduite par l'hydroquinidine, mais le traitement d'entretien échoue.

Entré dans le service le 31 janvier 1963.

Un cathétérisme cardiaque pratiqué met en évidence une restenose mitrale modérement serrée. Les troubles du rythme paraissent cependant responsables des troubles fonctionnels observés.

L'E.C.G. montre :
— Une arythmie complète par fibrillation auriculaire;
— Des signes discrets d'imprégnation digitalique;
— L'axe QRS = 60°.

Le 25 février début du traitement par la nivaquine.

L'E.C.G. du 1er mars au matin montre un retour au rythme sinusal. A noter que la malade ressent des nausées.

Réduction en quatre jours.
La dose totale reçue est de 2,6 gr.
Apparition de nausées le jour de la réduction.

OBSERVATION N° 4

M. L... (Marcel), 49 ans.

Sujet sans antécédent pathologique majeur sinon un ethylisme probable. Il s'agit d'un travailleur manuel se plaignant depuis quelques mois de dyspnée d'effort et d'asthenie.

A son entrée dans le service, le 6 mars 1963, l'examen mettait en évidence une arythmie complète sans autre anomalie stethacoustique, et une hypertention artérielle modérée avec des signes divers de sclérose vasculaire. Il n'existait aucun signe d'insuffisance cardiaque.

L'examen E.C.G. montrait :
— Une arythmie complète par fibrillation auriculaire;
— Un axe Q R S = 10°.
— Des « cupules » digitaliques dans les précordiales gauches;
— Un rythme ventriculaire rapide.

Le traitement par la nivaquine débute le 24 mars 1963.

L'E.C.G. du 30 mars 1963 montre :
— Un rythme sinusal;
— Une surdénivellation du segment a S T de V 2 à V 6;
— P R = 20/100 de sec.

Ce même jour apparaissent des signes d'intolérance avec trouble dne l'accomodation et une petite éruption erythematosquameuse du visage.

Réduction en cinq jours.
La dose totale reçue est de 3,1 gr.
Signes d'intolérance le jour de la réduction.

Observation N° 5

Mme C... (Andrée), 56 ans.

Apparition en 1959 d'une arythmie réduite par l'hydroquinidine.

Le malade cessant le traitement d'entretien l'arythmie réapparaît en 1962.

Elle entre dans le service le 18 novembre 1962.

Elle est de corpulence forte, accuse une dyspnée d'effort, des précordialgies, des palpitations Elle ne présente pas de signes d'insuffisance cardiaque.

L'E. C. G. montre :
— Une arythmie complète par fibrillation auriculaire;
— Des extrasystoles auriculaires isolées;
— L'axe QRS est à 0°.

La tentative de réduction par la nivaquine débute le 21.

Le 27, alors que la malade prend 12 comprimés de nivaquine par jour, des nausées et une diplopie apparaissent.

L'E.C.G. pratiqué le 29 au matin montre :
— Un retour au rythme sinusal;
— Des troubles de la repolarisation en D 1, V L et dans les précordiales gauches;
— P R = 22/100 de sec.

Réduction en huit jours.
Dose totale reçue : 6,4 gr.

Observation N° 6

M. I... (Joseph), 56 ans.

Le malade entre dans le service le 25 avril 1962, envoyé par son médecin pour dyspnée d'effort et précordialgies.

Dans les antécédents on relève une claudication intermittente survenant après une demie journée de travail et apparue depuis trois ans.

L'examen met en évidence un œdème malléolaire important, une hepatomégalie notable, pas d'ascite. L'auscultation révèle une tachyarythmie.

L'E.C.G. confirme une arythmie complète par fibrillation auriculaire.

L'axe QRS = 0°.

Le traitement par la nivaquine est commencé le 28 avril. Après neuf jours de traitement (dose quotidienne au dixième jour = 12 comprimés), apparition de vomissements qui font interrompre la terapeutique.

Cependant l'E.C.G. du lendemain montre :
— Un rythme sinusal avec extrasystoles auriculaires isolées;
— Une surdénivélation de ST en D 1, D 2, VL et dans les précordiales gauches;
— P R = 20/100 de sec.

Le malade sort sans traitement d'entretien et le 4 juin, l'arythmie réapparait.

Il est réhospitalisé le 9 août 1962. Une seconde tentative de réduction par la nivaquine est entreprise. Après huit jours de traitement, le rythme sinusal est rétabli en même temps qu'apparaissent des douleurs abdominales, une diarrhée, des nausées. Le lendemain, malgré un maintien d'une prise de 10 comprimés, l'alrythmie réapparaît.

Première réduction obtenue en huit jours avec une dose totale de 6 gr, retour en arythmie complète, le traitement ayant été interrompu par la survenue de troubles digestifs.

Deuxième réduction obtenue en sept jours avec un total de 5,2 gr; retour en A.C. bien que le traitement ait été poursuivi, malgré la survenue d'accidents digestifs.

Observation N° 7

M. H... (Aimé), 51 ans.

C'est un ethylique et un bronchiteux chronique. Il consulte le 3 décembre 1962 pour dyspnée nocturnes lipothymies, précordialgies et dyspnée d'effort.

L'examen révèle l'existence d'un œdème malléolaire important et d'une hepatomégalie douloureuse L'auscultation fait constater l'existence d'une tachyarythmie.

Il entre dans le service le 6 décembre 1962. L'E.C.G. montre, outre l'A.C., des signes diffus de coronarosclérose; l'axe QRS est à + 60°.

Le traitement par la nivaquine est entrepris le 18.

L'E.C.G. du 24 permet de constater un retour au rythme sinusal, mais malgré la poursuite du traitement le 26, le malade présente un flutter 2/1 qui fait interrompre le traitement. Le rythme sinusal sera obtenu six jours plus tard après un traitement digitalique intensif.

Réduction en six jours avec 3,8 gr.
Apparition d'un flutter 2/1. Quatre jours après nécessitant l'arrêt du traitement.

Observation N° 8

M. G... (Louis), 50 ans.

C'est un éthylique qui présente un cœur pulmonaire chronique.

Il entre dans le service le 25 décembre 1962 dans un état asphyxique.

L'examen révèle des signes de bronchite chronique, une tachyarytmie (pouls à 160), un souffle systolique indiquant une sténose aortique orificielle, une hépatomégalie très importante.

L'E.C.G. montre un axe QRS + 80°.

La réduction de l'arythmie complète par la nivaquine commencée le 14 janvier est interrompue le 17 par la suite de la survenue d'une crise d'asthme typique. Malgré l'arrêt du traitement, une nouvelle crise survient le lendemain.

Echec de la tentative de réduction; survenue de deux crises d'asthme obligeant l'interruption du traitement.

OBSERVATION N° 9

M. G... (Armand), 39 ans.

L'A.C. du malade est découverte lors d'une visite systématique de médecine du travail.

Le malade entre dans le service le 15 mai 1962.

L'E.C.G. montre une arythmie complète par fibrillation auriculaire l'axe QRS est à + 60°.

Le traitement nivaquinique débute le 16 mai 1962. Malgré les doses importantes utilisées (1,4 gr le dixième jour), le malade ne présenta aucun signe d'intolérance. Cependant habitué à mener une vie très active, il refusa d'observer plus longtemps le repos au lit et il quitta le service toujours en arythmie. Son médecin nous signala qu'il était passé en rythme sinusal sans traitement quinze jours après sa sortie de l'hôpital.

Echec de la tentative de réduction.
Dose reçue, 8,3 gr en dix jours.

OBSERVATION N° 10

Mme P... (Josette), 46 ans.

La malade est adressée au service par son médecin, celui-ci ayant découvert une A. C. à l'occasion du traitement d'un épisode grippal.

Elle entre dans le service le 9 mars 1963.

La malade ne signale aucun accident faisant penser à la survenue d'un R.A.A. dans son enfance. On note une scarlatine à 34 ans. Une dyspnée d'effort est apparue il y a deux ans environ, déclanchée par la marche rapide, la montée des escaliers sans précordialgie ni sensation de cœur rapide et irrégulier.

L'examen cardiaque met en évidence une tachyaryhtmie et un dédoublement du deuxième bruit. On note un œdème de stase au niveau des membres inférieurs. Il existe une albuminurie.

L'E.C.G. montre une arythmie complète par fibrillation auriculaire L'axe QRS = 0°.

Il existe des signes d'ischemie sous epicardique.

Le diagnostic porté est le suivant : Sténose mitrale en arythmie complète et en insuffisance cardiaque.

Le traitement nivaquinique débute le 25 mars. La malade présente une tolérance parfaite et le 1er avril, après sept jours de traitement, alors qu'elle reçut la veille dix comprimés et, le même jour, quatre comprimés,

L'EC.G. montre :
— Rythme sinusal;
— PR = 12/100 de sec;
— Pas d'altération du segment ST, pas d'allongement de l'espace QT, les complexes ventriculaires sont normaux. Douze heures après, la malade est trouvée inanimée dans son lit. Les circonstances du décès n'ont pas pu être précisées par examen anatomique.

En faveur d'une embolie de régularisation, il faut signaler que cet accident est survenu durant les vingt-quatre premières heures du rétablissement d'un rythme régulier, contre l'intoxication chloroquinique on peut inscrire l'absence de toute altération de l'E.C.G. pratiqué dans les heures qui ont précédé le décès.

Retour au rythme sinusal;
Dose totale reçue 5,2 gr. en 8 jours;
Décès le jour de la régularisation probablement par embolie.

Observation N° 11

M. C... (X), 49 ans.

Malade difficile à interroger, présentant des signes d'intoxication tabagique et alcoolique. C'est un travailleur manuel qui consulte pour dyspnée d'effort très importante, palpitations et vertiges.

L'examen révèle une hypertension modérée, une tachyarythmie une hépatomégalie.

L'E.C.G. du 15 août 1962 montre :

— Une arythmie complète par fibrillation auriculaire;
— Des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche;
— Des signes d'athérosclérose coronarienne.

A l'examen du fond d'œil, on note des signes d'athérosclérose rétinienne.

Le malade entre en clinique et est traité par la nivaquine. Après douze jours de traitement, alors que le malade prend douze comprimés par jour, l'apparition de signes d'intoxication (nausées, vertiges, malaises) font interrompre le traitement.

Malgré tout l'E.C.G. pratiqué le même jour montre un retour au rythme sinusal et un applatissement de T de V 1 à V 6.

Réduction en douze jours.
Dose totale reçue, 8,1 gr.
Signes d'intoxication le jour de la réduction.

Observation N° 12

M. A. X..., 46 ans.

Travailleur manuel sans antécédent pathologique notable si ce n'est une hypertension artérielle en 1957.

Consulté pour dyspnée d'effort, précordialgies, œdème des membres inférieurs survenant à la fatigue.

L'examen permet de mettre en évidence une tachyarythmie, une hépatomégalie importante, des râles de stase dans les deux champs pulmonaires.

L'E.C.G. montre :
- Une arythmie complète par fibrillation auriculaire;
- Des signes d'insuffisance cornarienne;
- QRS = + 30°

Le malade entre en clinique en décembre 1962, traité par la nivaquine, sa fibrillation est réduite en sept jours.

Réduction en sept jours
Dose totale reçue, 3,5 gr.

OBSERVATION N° 13

Mme F... X., 58 ans.

Malade menant une vie sédentaire ayant présenté des signes d'insuffisance cardiaque en 1959 et une première crise tachyarythmique en 1961. Elle accuse actuellement un syndrome précordialgique vague sans caractère angineux. La malade se plaint de crises nocturnes, de palpitations, mais ne signale ni dyspnée de décubitus ni dyspnée d'effort.

L'examen met en évidence un léger œdème des membres inférieurs.

L'auscultation cardiaque révèle une tachyarythmie

L'examen radioscopique montre une cardiomégalie.

L'électrocardiogramme présente des signes de surcharge gauche et un fibrillo-flutter.

La malade entre en clinique le traitement nivaquinique est mis en route, mais interrompu le cinquième jour (doses à ce jour huit comprimés) par la survenue de signes d'intoxication (nausées, vertiges, extrasystoles polymorphes).

Echec de la tentative de réduction.
Survenue de signes d'intoxication.

REMARQUES GENERALES

Nos observations portent sur 13 cas. Nous allons essayer de dégager les idées générales de nos expériences qui sont, bien sûr, en nombre trop limité pour nous donner une idée vraiment précise sur l'action de la chloroquine utilisée en thérapeutique cardiologique.

EFFET DE LA CHLOROQUINE SUR LA FIBRILLATION AURICULAIRE

La nivaquine s'est révélée active sur la fibrillation auriculaire dans 10 cas.

Sur ces 10 cas, 7 seulement sont à retenir comme succès; en effet, dans 3 cas, le rétablissement du rythme sinusal a été suivi :

— De l'apparition d'un flutter (obs. n° 7);
— D'un retour à l'arythmie complète (obs. n° 6);
— D'un décès (obs. n° 10).

La nivaquine s'est révélée inefficace pour rétablir le rythme sinusal chez 3 de nos malades :

— Action cardiovasculaire nulle (obs. n° 9);
— Traitement interrompu par suite de la survenue de 2 crises d'asthme (obs. n° 8);
— Signes d'intolérance importants obligeant à suspendre le traitement (obs. n° 13).

Les 7 malades dont la fibrillation a été réduite et qui sont sortis en rythme sinusal ont conservé ce rythme à ce jour.

On peut donc conclure que la chloroquine paraît être efficace dans la réduction de l'arythmie.

LES ACCIDENTS D'INTOLERANCE OBSERVES

Dans 5 cas, la nivaquine n'a donné lieu à aucun accident.

— Des troubles digestifs (nausées, vomissements) sont accusés par 6 de nos malades;
— 3 malades présentèrent des troubles **visuels** (troubles de l'accommodation, diplopie, vision colorée);
— 2 malades furent pris de vertiges;
— 1 malade présenta une éruption erythémato-squameuse;
— Chez 1 malade, deux crises d'asthme nous obligèrent à interrompre le traitement. Nous ne savons pas dans quelle mesure la nivaquine en est responsable. Ce serait le seul cas cité dans la littérature.

Ces troubles sont observés alors que les malades ont une posologie quotidienne variant entre 0,8 et 1,2 gr.

Il faut noter que ces signes d'intolérance apparaissent dans les heures qui précèdent la réduction chez 7 de nos malades sur les 10 qui ont repris le rythme sinusal.

LA TOXICITE CARDIOVASCULAIRE DE LA NIVAQUINE

L'étude des E.C.G. pratiqués le jour du retour au rythme sinusal nous a permis de dégager les anomalies suivantes :

— Un allongement de l'espace PR atteignant, dans 3 cas, 20/100e de seconde et dans 1 cas 22/100e de seconde;
— Des troubles de la repolarisation dans 6 cas, se traduisant soit par une simple image d'ischémie (aplatissement et parfois inversion des ondes T) dans les dérivations gauches, soit aspect d'isché-

mie - lésion (sous décalage du segment ST) dans ces mêmes dérivations;
— Dans un cas, apparition d'extra-systoles ventriculaires polymorphes témoignant d'un certain degré d'irritabilité myocardique;
— Dans un cas, nous avons pu constater la disparition d'un bloc de branche.

S'il est certain que la chloroquine, d'après nos observations, est efficace dans la réduction de l'arythmie complète, il nous est plus difficile de parler de sa toxicité. Les signes d'intolérance générale sont, nous l'avons vu, fréquents.

La toxicité cardiovasculaire de la drogue est très nette, si l'administration se fait par voie intraveineuse, comme le montrent les travaux de DI PALMA [13] et de SANGHVI [34]. Administrée par voie orale, la drogue ne paraît pas entraîner les gros troubles électrocardiographiques décrits par GOLD [21] et observés au cours du traitement quinidinique.

CONCLUSIONS

De notre étude, il ressort que la nivaquine est susceptible d'être utilisée comme médication anti-arythmique, car elle présente une efficacité certaine; cependant il faut souligner que son utilisation demande de prendre les mêmes précautions et d'observer les mêmes contre-indications que celles indiquées dans tout traitement quinidinique.

Nous dirons, pour terminer, que notre impression générale sur la conduite à tenir devant une fibrillation auriculaire est la suivante :

Nous considérons que l'arythmie complète est moins gênante que certains auteurs l'ont affirmé. Les fibrillations auriculaires très troublées, avec un rythme rapide entraînant une insuffisance cardiaque, sont justiciables d'un traitement de cette insuffisance cardiaque qui paraît suffisant pour améliorer le malade.

En effet, si l'on prend point par point les complications de l'arythmie complète, aucun argument n'emporte formellement la conviction. Les anticoagulants doivent diminuer les risques d'embolie et une bonne digitalisation continue les risques d'asystolie.

Contre la réduction systématique de la fibrillation auriculaire, deux arguments doivent être retenus :

— Le danger que l'on fait courir au malade;
— Le bénéfice transitoire qu'il retire de sa réduction, étant donné que très souvent, à la reprise de l'activité professionnelle, le malade repasse en arythmie complète.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agarwal (S.L.) et Deshmanker (B.S.). — The influence of sodium concentration on the action of quinidine, procainamide and some antimalarial drugs on cardiac muscle. *Arch. int. pharmadodyn.*, 1950, *123*, 305-310.

2. Armitage (A.K.). — The influence of potassium concentration on the action of quinidine and some antimalarail substances on cardiac muscle. *Brit, J. Pharmacol.*, 1957, *12*, 74-78.

3. Armitage (A.K.) Burn (J.H.) et Gunning (A.J.). — Ventricular fibrillation in the isolated rabbit heart. *Brit J. Pharmacol*, 1957, 12, 215-218.

4. Armitage (A.K.) Burn (J.H.) et Gunning (A.J.). — *Circulation, Research*, 1957, *5*, 98.

5. Arora (R.B.). — The antiveratrinic action of cinchona alkaloids, cupreines and synthetic antimalarail drugs. *Indian Journal of Medical Research*, 1955, *43*, 311-320.

6. Arora (R.B.), Sharma (V.N.) et Madan (B.R.). — Antiarrhythmics. Part I. Chloroquine in auricular fibrillation. *Ind. Jour. Med., Res.*, 1955, 43, 559-666.

7. Basset (A.) et Moins (H.). — Reduction de l'arythmie complète par la chloroquine. *Arch. mal. cœur*, 1961, 54, 1374-1379.

8. Bellet (S.). — Chloriquine in the management of cardiac arrhythmias. *The Practitionner*, 1961, 186, 19-21.

9. Broustet (P.), Castaing (R.), Blanchat, Marty (J.), Bergaud, Bricaud (H.) et Chevais. — La réduction systématique des fibrillations auriculaires. *Arch. mal. cœur*, 1953, 46, 240-252.

10. Broustet (P.), Brigaud (H.), Blanchot (P.H.) et Chignon (J.C.). — L'avenir lointain des fibrillants de réduits. *La Semaine des hôpitaux*, 1959, 53, 3085-3089.

11. Broustet (P.), Brigaud (H.). — Traitement de l'arythmie complète. *La Vie médicale*, 1956, 1375.

12. Broustet (P.), Bricaud (H.), Chignon (J.C.). — Pourquoi et comment réduire la fibrillation auriculaire. *Gazette des hôpitaux, 1958, 31,* 1173.

13. Burno (F.), Burstein (F.) et Di Palma (J.R.). — Comparaison of antifibrillatory potency of certain antimalarail drugs with quinidine and Procaine-amide. *Circulation Research*, 1954, *2*, 414-415.

14. Burrel (Z.L.) et Martinez (A.C.). — Chloraquine and hydroxychloraquine in treatement of cardiac arrhythmieas. *The New England Journal of Medecine*, 1958, *258*, 758-800.

15. Burwell (C.S.) et Dieuaide (R.). — Clinical experience with *quinidine. Arch. Int. Med.*, 1923, *31*, 518.

16. Ch'en hsi-mou et Chou Ch'i-lin. — Chloroquine in treatment of cardiac arrhytmias. *Chiness, Medical Journal*, 1959, *78*, 569-571.

17. Eyster (J.A.E.) et Swarthout (E.C.). — Experimental determination on the infuence of anormal rythms on the mechanical efficiency of the heath. *Arch. Int. Med.*, 1920, *25*, 317.

18. Frey (W.). — Weitere Erfahrunschrift mit Chinidin bei absoluter Herzun-regelmässigkeit. *Berliner Klin. Wchnschr.*, 1918, *36*, 849-853.

19. Frey (W.). — Ueber Vorhofflimmern beim Menshen und seine Beseitigung durch Chinidin. *Berliner Klin. Wochenschrift*, 1918, *18*, 417-419; 1918, ep, 450-452.

20. Friedberg (C.F.). — Diseares of the heart. Ouvrage traduit en français.

21. Gold (H.). — Quinidine in disorders of the heart. Ouvrage traduit en français : *La quinidine dans les troubles cardiaques*. 1951 (Maison et Cie édit).

22. Gonin (M.A.). — Revue lyonnaise de médecine, 1956.

23. Grupper (Ch.). — Therapie, 1956, *11*, 248.

24. Hess (M.E.). — Effects of autimalarials drugs on cardiac muscle. *Federation Proceedings*, 1954, *13*, 356.

25. Hess (M.E.) et Haugaard (N.). — Effects of antimalarail drugs on carbohydrate metabolism of cardiac muscle in vitro. *Federation Proceedings*, 1959, *7*, 86-92.

26. Hess (M.E.) et Schmidt (C.F.). — Cardiovascular effects of chloroquine with spectal reference to its antifibrillatory action. *Circulation Research*, 1959, *7*, 92.

27. Hobbs (H.E.), Sorsby (A.) et Freedman (A.). — Retinopathy following chloroquine Therapy. *The Lancet*, 1959, *2*, 478.

28. Little (R.C.). — Effect of atrial systole on ventricular pressure and closure of the AV valves. *Am. J. Physiol*, 1951, *166*, 289.

29. Loeb. — Am. Jour. Med., 1946, *16*, 1069.

30. Mackensie (J). — Quinidine in auricular fibrillation. *Brit. Med. Jour.*, 1921, *2*, 276.

31. Maurice (J.), Acar (H.), Ruilliere (R.) et Lenegre (J.). — Traitement par la quinidine de 390 cas de fibrillation auriculaire *Archives mal. du cœur*, 1956, 7.

32. Phillips (E.) et Levine (S.A.). — Auricular fibrillation without other evidence of hearth disease; cause of reversible hearth failure. *Am. Jour. Med.*, 1949, *7*, 478.

33. Sanabria (A.). — New drugs in therapy of cardiac arrhytmias. *Sousthewestern Med.*, 1955, *36*, 474.

34. Sangwi (L.M.). — Chloroquine. *Americain Hearth Journal*, 1956, *52*, 908-915.

35. Wegria (R.), Frank (C.W.), Misrahy (G.A.), Sioussat (R.S.), Sommer (L.S.) et Mc Cormach (G. H. Jr). — The effect of auricular fibrillation on cardiac output coronary flow and arterial blood pressure. *J. Clin. Invest*, 1950, *29*, 851.

36. Wenckebach (K.F.). — Die unregelmassige Herztatigkeit und thre Klinische Bedeuntung. *W. Engelmann, edit. Leipzig*, 1954.

37. Wenckebach (K.F.). — Cinchona derivatives in the treatement of hearth disorders. *J.A.M.A.*, 1923, *81*, 472-474.

38. Yu Kuo-Juei, Huang Ming-Hsin et Hsu Chia-Yu. — Clinical assessment of therapeutic effects of Chloroquine on cardiac arrthmias. *Chinese Medical Journal*, 1960, *80*, 324-330.

39. Del Zar (L.), Abuin (B.C.) et Susmano (A.). — La chloroquina como medication antirritmica. *La Prensa Medica Argen-.tina*, 1960, *47-30*, 2064-2068.

Vu le Président de thèse,
P. MÉRIEL

Vu le Doyen,
G. LAZORTHES

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse : 24 Mai 1963

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN